

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 36 号 氏名 金子 真美

論文審査担当者 主査 矢野 聖二

副査 太田 哲生

大井 章史

学位請求論文

題 名

Prognostic and predictive significance of long interspersed nucleotide element-1 methylation in advanced-stage colorectal cancer

(進行再発大腸がんにおける LINE-1 メチル化の化学療法効果予測や予後因子としての有用性)

掲載雑誌名 BMC Cancer 第 16 巻第 945 号 1 頁～10 頁

平成 28 年 12 月掲載

Long Interspersed Nucleotide Element-1(LINE-1) の低メチル化は原発性大腸癌における予後不良因子と考えられている。しかし、進行再発大腸癌での予後予測因子および化学療法効果予測因子としての意義は不明である。また、オキザリプラチンの効果との関連性についても不明な点が多い。著者らは、LINE-1 の低メチル化と進行再発大腸癌の予後、また 5-フルオロウラシル (5FU)/ オキザリプラチン (FOLFOX)療法の効果との関連性について検討した。

遠隔転移もしくは局所再発を認め、術後に FOLFOX 療法を行った進行再発大腸癌 40 症例の原発巣 41 検体の LINE-1 メチル化レベルを MethyLight assay にて測定し、予後との関連性を検討した。また、大腸癌細胞株を用いて、FAIRE 法によりオキザリプラチン曝露による LINE-1 の発現の変化、リン酸化ヒストン H2AXを用いた DNA 二重差切断検出法により 5-FU とオキザリプラチンへの曝露による細胞障害について検討した。

進行再発大腸癌症例の LINE-1 メチル化レベルはステージ II, III 症例の LINE-1 メチル化レベルよりも全体に低値であった。LINE-1 高メチル化群と比較して低メチル化群では 5FU/オキザリプラチン併用療法開始後の無増悪生存期間(中央値 6.6 ヶ月 vs 9.4 ヶ月; $p=0.02$), 全生存期間(中央値 16.6 ヶ月 vs 23.2 ヶ月; $p=0.01$)が有意に不良であり、多変量解析でも、LINE-1 低メチル化は独立した予後不良因子であった($p=0.018$)。また、LINE-1 低メチル化群では FOLFOX 療法の効果が乏しい傾向がみられた($p=0.182$)。In vitro ではオキザリプラチン投与により LINE-1 発現細胞株(LINE-1 低メチル化株)で LINE-1 スコアは上昇を示し、さらに LINE-1 低メチル化細胞における 5-FU の増強作用と効果延長作用を認めた。

進行再発大腸癌においても、LINE-1 の低メチル化は独立した予後不良因子であった。また、FOLFOX 療法の効果予測因子である可能性がある。臨床的な有用性については今後前向き研究にてさらなる検討が必要である。また、LINE-1 メチル化の測定方法の標準化やカットオフ値の設定についても検討を要する。

以上のように、本研究は LINE-1 の低メチル化と進行再発大腸癌の予後および FOLFOX 療法の効果との関連性をはじめて明らかにしたことから、学位に値すると評価された。